FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1967

THÈSE

N° 776

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Suzanne COHEN

Externe des Hôpitaux de Paris

Née le 24 Mai 1934, à Berguent (Maroc)

Présentée et soutenue publiquement le 196

Rôle du LATS dans les syndromes d'hyperfonctionnement thyroïdien Conceptions actuelles à la lumière de deux observations personnelles d'hyperthyroïdie accompagnée d'exophtalmie et de myxœdème prétibial

Président : M. BRICAIRE, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1967

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1967

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Suzanne COHEN

Externe des Hôpitaux de Paris

Née le 24 Mai 1934, à Berguent (Maroc)

Présentée et soutenue publiquement le 196

Rôle du LATS dans les syndromes d'hyperfonctionnement thyroïdien Conceptions actuelles à la lumière de deux observations personnelles d'hyperthyroïdie accompagnée d'exophtalmie et de myxœdème prétibial

Président : M. BRICAIRE, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1967

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy (Mlle J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

Doyen : Georges BROUET

1er assesseur : Daniel BARGETON — 2e assesseur : Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	Delmas (A.)
—	Huard (P.)
Anatomie et cytologie path.	Delarue (J.)
Anesthésiologie	Vourc'h (G.)
Bactériologie et virologie	Tournier (P.)
Biochimie médicale	Jayle (M.-F.)
—	Polonovski (J.)
—	Desgrez (P.)
Biologie appl. à l'Education physique et aux Sports	Malmejac (J.)
Biologie médicale	Fauvert (R.)
Biophysique médicale	Bugnard (L.)
—	Dognon (A.)
—	Djourno (A.)
Cancérologie expérimentale	Mathé (G.)
Chimie pathologique	Schapira (G.)
Génétique fondamentale	Lejeune (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	Coury (Ch.)
Histologie et Embryologie	Tuchmann-Duplessis (H.)
— —	Coujard (R.)
Hygiène et méd. préven.	Boyer (J.)
Médecine du Travail	Desoille (H.)
Médecine légale, Droit méd. et déontologie	Derobert (L.)
Microbiologie (Bactériol. et virologie)	Fasquelle (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	Laurence (G.)
—	Kuss (R.)
—	Verne (J.-M.)
Pathologie exotique	Brumpt (L.-C.)
Pathologie expér. et comp.	Merklen (F.-P.)
Pathologie médicale	Laroche (Cl.)
—	Bricaire (H.)
—	Péquignot (H.)
Pathologie respiratoire	Turiaf (J.)
Pathologie et thér. génér.	Maurice (P.)
Pharmacologie	Boissier (J.-R.)
—	Lechat (P.)
Physiologie	Bargeton (D.)
—	Parrot (J.)
Physiologie et path. obst.	Lepage (F.)
Radiologie médicale	Desgrez (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	Lamotte (M.)
Thérapeutique appliquée	N...

b) Professeurs a titre personnel :

Anatomie	Cabrol (Ch.)
Anatomie anthropologique	Olivier (G.)
Anatomie pathologique	Nezelof (Ch.)
Bactériologie	Barbier (P.)
Biochimie médicale	Dreyfus (J.-Cl.)
Biologie médicale	Bourlière (F.)
Parasitologie	Larivière (M.)
Pathologie expérimentale	Loeper (J.)
Physiologie	Dejours (P.)
	Scherrer (J.)
Physique médicale	Kellershohn (L.)
	Gougerot (L.)
	Roucayrol (J.-Cl.)
	Tubiana (M.)
Radiologie médicale	Fischgold (H.)

UNIV. LEIDEN BIBL.

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Cliniques :

— carcinologique ..... Denoix (P.)
— carcinologique chirurg. (Necker) ..... Redon (H.)
— cardiol. (Broussais) .. Soulié (P.)
— cardiol. (Boucicaut) .. Lenègre (J.)
— chirurgicales : *Beaujon :* Lortat-Jacob (J.-L.) ; Baumann (J.) - *Cochin :* Leger (L.) - *Hôtel-Dieu :* Patel (J.) - *Saint-Antoine :* Gosset - *Salpêtrière :* Sicard (A.) - *Tenon :* Olivier (Cl.).
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Cochin) .. Merle d'Aubigné (R.)
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Foch) .... Padovani (P.)
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Beaujon) .. Cauchoix (J.)
— chirur. infant. et orthop. (Enfants-Malades) .... Fèvre (M.)
— chirurgie cardio-vascul. (Broussais) ..... Dubost (Ch.)
— chir. thorac. (Laennec). Mathey (J.)
— dermatol. (Saint-Louis). Duperrat (F.)
— endocrinolog. (Pitié) .. Decourt (J.)
— Génét. médic. (Enfants-Malades) ..... Lamy (M.)
— chir. et gynéc. (Broca) Huguier (J.)
— maladies cutanées et syphilit. (Saint-Louis) . Degos (R.)
— maladies des enfants (Enfants-Malades) .... Turpin (R.)
— malad. infect. (Claude-Bernard) ..... Mollaret (P.)
— malad. mentales et de l'encéph. (Sainte-Anne) Delay (J.)
— maladies du sang (Broussais) ..... Bernard (J.)
— malad. du système nerveux (Salpêtrière) .... Castaigne (P.)
— médicales : *Bicêtre :* Deparis (M.) - *Broussais :* Milliez (P.) - *Cochin :* N... - *Hôtel-Dieu :* Bariéty (M.) - *Pitié :* Dreyfus (G.) - *Saint-Antoine :* Conte (M.) ; Kourilsky (R.) ; Boudin (G.).
— d'hydrologie et de climatologie (Bichat) ... Debray (Ch.)
— médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades) ..... Marie (J.)

MM.

— médicale propédeutique (Broussais) ..... Justin-Besançon (L.)
— médico-sociale du diabète sucré et des maladies métabol. (Hôtel-Dieu) ..... Derot (M.)
— néphrologique (Necker) Hamburger (J.)
— neuro-chirurgie (Pitié) . David (M.)
— neurolog. (Salpêtrière) . Garcin (R.)
— obstétricales : *Baudelocque :* Lacomme (M.) - *Saint-Antoine :* Merger (R.).
— obstétricale et gynécol. (Port-Royal) ..... Varangot (J.)
— ophtalmol. (Hôtel-Dieu) Offret (G.)
— ophtalmolog. (Cochin). Bregeat (P.)
— oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) ..... Aubry (M.)
— pédiatrie (Trousseau) . Mozziconacci (P.)
— pédiatrie et de puéricul. (Saint-Vincent-de-Paul) Thieffry (S.)
— pneumo-phtisiologie (Laennec) ..... Brouet (G.)
— neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) ..... Michaux (L.)
— rhumatologie médicale et sociale (Cochin) .. Coste (F.)
— rhumatol. (Lariboisière) Sèze (S. de)
— stomatol. (Salpêtrière) . Dechaume (M.)
— thérap. chirur. (Vaugirard) ..... Roux (M.)
— thérapeutique médicale (Saint-Antoine) ..... Lemaire (A.)
— toxicologique (Widal) . Gaultier (M.)
— traumat. et orthopédique (R. Poincaré) ..... Judet (R.)
— urologique (Cochin) .. Aboulker (P.)
— urologique (Necker) .. Couvelaire (R.)
Hygiène et clinique de la 1re enfance (Trousseau) Laplane (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin) ..... Domart (A.)
— (Lariboisière) ..... Bouvrain (Y.)
— (Pitié) ..... Rambert (P.)
— (Rothschild) ..... Wolfromm (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais) . Poilleux (F.)

b) Professeurs a titre personnel :

Hématologie ..... André (R.)
Bousser (J.)
Hydrologie et climatologie Giberton (A.)
Maladies infectieuses ... Bastin (R.)
Médecine : Azerad (E.) ; Bour (H.) ; Caroli (J.) ; Dreyfus (B.) ; Grossiord (A.) ; Lambling (A.) ; Launay (Cl.) ; Payet (M.) ; Perrault (M.) ; Siguier (F.) ; Worms (R.).
Néphrologie ..... Richet (G.)

Neuro-chirurgie ..... Le Beau (J.)
Neurologie ..... Lhermitte (F.)
Neuro-psychiatrie ..... Pichot (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie . Maduro (R.)
Pédiatrie ..... Polonovski (Cl.)
Royer (P.)
Pneumo-Phtisiologie ..... Kreis (B.)
Meyer (A.)
Rhumatologie ..... Delbarre (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie pathologique	Gouygou (Ch.)
Bactériologie	Christol (D.)
Biochimie médicale	Cartier (P.)
	Gonnard (P.)
	Nordmann (J.)
Biologie médicale	Hartmann (L.)
Chirurgie	Cerbonnet (G.)
Hématologie	Bilski-Pasquier (G.)

	MM.
Maladies infectieuses	Dupont (V.)
Neuro-psychiatrie	Tardieu (G.)
Pédiatrie	Rossier (A.)
Physique médicale	Coursaget (J.)
	Gremy (F.)
Physiologie	Girard (Fr.)
Stomatologie	Chaput (Mme A.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie : M. Hauduroy (P.), *pr. s. ch.*

Pathologie chirurgicale : M. Rudler (J.), *pr. s. ch.*

IV. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie ..... Moricard (R.)

Statistique médicale et épidémiologique ..... Schwartz (D.)

Secrétaire général de la Faculté : M. Lena (J.).
Conseiller administratif : Mlle Chaintreuil (G.).
Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine : M. le Docteur Hahn (A.).

Conservateurs : Mlles Dumaitre (P.), Laurent (H.), Le Noir (G.).
Bibliothécaires : Mmes Contet (J.), Forget (F.), Mlles Durosoy (M.-F.), Roberge (D.), Docteur Schiller (J.).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON FRÈRE YVAN

En témoignage de mon infinie reconnaissance et de toute l'affection que je lui voue.

J'ai essayé de suivre la voie qu'il nous avait tracée. Je lui dois la volonté d'avoir terminé ce qu'il avait commencé avec tant d'ardeur.

A MA MÈRE

A MON PÈRE

En reconnaissance de tout ce que je leur dois.

Avec le respect et la profonde affection que je leur porte.

A MES SŒURS

A MON FRÈRE

Avec l'espoir qu'ils resteront pour moi un grand soutien.

A MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR BRICAIRE

Professeur de Pathologie Médicale
à la Faculté de Médecine de Paris
Officier de la Légion d'Honneur

C'est un grand honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de cette thèse.

Qu'il veuille trouver ici le témoignage de notre grande admiration et de notre très respectueuse gratitude.

A Monsieur le Docteur LEPRAT

Médecin des Hôpitaux

Qui nous a fourni le sujet de cette thèse et nous a prodigué ses précieux conseils.

Avec l'expression de notre très profonde reconnaissance.

A Monsieur le Docteur SALTIEL

Chef de Clinique

Qui nous a suggéré ce travail pour lequel il nous a guidée avec autant de sollicitude que de compétence.

En témoignage de notre reconnaissance et de notre estime.

A Monsieur le Docteur DUPÉRAT

A Monsieur le Docteur DAVID

Qui nous ont permis d'utiliser une de leurs observations personnelles.

Qu'ils veuillent trouver ici l'expression de notre reconnaissance.

A Monsieur le Docteur HENNEN

A l'obligeance de qui nous devons les dosages de L A T S.

Qu'il trouve ici l'expression de nos remerciements.

A Monsieur le Docteur FOURNIER

Qui a bien voulu mettre à notre disposition ses nombreux documents.

Avec tous nos remerciements.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stages :

Monsieur le Professeur MERLE D'AUBIGNÉ

Monsieur le Professeur DEPARIS

Monsieur le Professeur JUDET

Monsieur le Docteur EVEN

Monsieur le Professeur LELONG

Monsieur le Professeur MOUQUIN

Monsieur le Professeur GARCIN

Monsieur le Professeur GRASSET

Monsieur le Professeur MOLLARET

Externat :

Mai 1962 - nov. 1962 : Monsieur le Docteur R. BERNARD (*In memoriam*)
Monsieur le Docteur HAZARD

Nov. 1962 - mai 1963 : Monsieur le Professeur COUVELAIRE

Mai 1963 - nov. 1963 : Monsieur le Docteur CAMPEAU

Nov. 1963 - mai 1964 : Monsieur le Docteur NETTER

Mai 1964 - nov. 1964 : Monsieur le Docteur BLANCHON

Nov. 1964 - mai 1965 : Monsieur le Docteur MORIN

Mai 1965 - nov. 1965 : Monsieur le Professeur HUGUIER

Nov. 1965 - mai 1966 : Monsieur le Professeur MERGER

Mai 1966 - nov. 1966 : Monsieur le Professeur BRICAIRE

Nov. 1966 - mai 1967 : Monsieur le Professeur HUGUIER

Avril 1967 : Monsieur le Professeur Agrégé MUSSET

A TOUS CEUX QUI ONT BIEN VOULU
ME FAIRE PROFITER DE LEURS CONNAISSANCES
AU COURS DE MES ÉTUDES

A l'occasion de deux observations personnelles comportant myxœdème prétibial et exophtalmie chez des femmes ayant eu une maladie de Basedow traitée, nous avons essayé de récapituler, dans un chapitre d'endocrinologie en pleine gestation, les différentes hypothèses émises sur la nature, l'origine du L A T S, et sur son rôle éventuel dans les syndromes d'hyperfonctionnement thyroïdien.

Nos investigations personnelles sont rapportées au terme de ce travail.

Nos explorations biologiques sont rassemblées en deux tableaux.

Nous commencerons par faire un rappel des circonstances dans lesquelles le L A T S a pu être mis en évidence.

HISTORIQUE

Ce n'est qu'à la fin du XIX^{e} siècle que le rôle de la glande thyroïde a été reconnu dans la maladie de Basedow, et ce n'est qu'en 1930 que l'on a pensé, pour la première fois, que l'hyperfonctionnement de la thyroïde était dû à une stimulation à distance.

A cette époque, le concept d'axe hypophyso-thyroïdien avait été formulé et l'hypothèse selon laquelle l'hyperthyroïdie était due à la production exagérée de T S H a rapidement été admise.

Primitivement, le dosage de la T S H se faisait selon le test d'Aron *.

L'avènement de l'iode radioactif a permis de mettre au point une autre méthode de dosage biologique de la T S H. Cette méthode consiste à mesurer l'augmentation de la radioactivité du sang après injection de T S H à des cobayes dont la thyroïde a été préalablement bloquée par la thyroxine.

Des tentatives répétées pour mettre en évidence l'augmentation du taux de T S H dans le sang lors de la maladie de Basedow ayant donné des résultats discordants et non concluants, il a d'abord été établi que, dans cette maladie, la glande thyroïde supprime ou du moins inactive la T S H à une rapidité anormale...

Mais, actuellement, il est admis que la sécrétion exagérée de T S H n'est pas la cause de la maladie de Basedow...

En 1956, ADAMS et PURVES, utilisant la technique de dosage de la T S H à l'iode radioactif pour l'étude du sérum humain, constatèrent que le sérum de certains basedowiens contenait un facteur stimulant la glande thyroïde chez l'animal d'expérience. Ils montrèrent que le sérum de basedowien entraînait une augmentation de

(*) Sa technique porte sur la détermination urinaire de la thyréotrophine. Après injection quotidienne, pendant trois jours consécutifs, de 5 cm^{3} de l'urine à examiner à de jeunes cobayes, on apprécie le degré de stimulation de la thyroïde ainsi provoquée en se fondant sur la comparaison histologique entre un lobe thyroïdien témoin extirpé avant les injections d'urines, et le lobe restant, prélevé lors de l'autopsie vingt-quatre heures après la dernière injection.

la radioactivité, différant, par son temps d'apparition, de la réponse provoquée par la T S H présente dans les extraits hypophysaires ou le sérum des hypothyroïdiens.

Le plasma des basedowiens provoquait des réponses retardées et prolongées par rapport à celles obtenues avec la T S H.

En effet, le maximum d'augmentation de la radioactivité survenait seize à vingt-quatre heures après l'injection de sérum de basedowien, alors qu'elle survenait une heure et demie à trois heures après l'injection de T S H.

Cette observation fut ultérieurement confirmée par McKenzie qui proposa une autre méthode, différant de celle d'Adams par l'emploi de souris et non de cobayes.

Cette activité particulière des sérums de basedowiens fut attribuée à une substance appelée « long-acting-thyroid-stimulator » ou L A T S en raison de son activité retardée, prolongeant l'activité stimulatrice de la T S H.

Ainsi peut-on *définir* le long-acting-thyroid-stimulator ou L A T S comme une substance entraînant un hyperfonctionnement thyroïdien prolongé.

Avant d'envisager l'identité du L A T S, nous décrirons sa technique de dosage selon McKenzie. Cette méthode est actuellement utilisée couramment avec parfois quelques petites modifications, mais l'essentiel du principe reste le même.

TECHNIQUE DE RECHERCHE DU LATS SELON MC KENZIE (1958)

1° Les souris utilisées sont soumises pendant huit jours à un régime pauvre en iode.

2° Le huitième jour, elles reçoivent :

— *8 γ c d'I^{131}* en injection intra-péritonéale dans 0,2 ml d'une solution de ClNa ;

— *10 γ g de thyroxine* en injection sous-cutanée dans 0,2 ml d'une solution de ClNa, afin d'inhiber la sécrétion de T S H endogène.

3° Du huitième au douzième jour, *de la poudre de thyroïde* est ajoutée au régime des souris dans la proportion de 0,66 %.

4° Le douzième jour, jour de l'essai biologique, des échantillons de 0,1 ml de sang sont prélevés :

— immédiatement avant l'injection intra-veineuse de 0,5 ml de plasma à étudier (temps 0) ;

— deux heures et huit heures après cette injection de plasma à étudier.

La radioactivité de ces trois échantillons de 0,1 ml de plasma ramenés à un volume de 2 ml par addition d'eau distillée, est mesurée à l'aide d'un compteur à scintillation. Les radioactivités dans le sang à la deuxième heure et à la neuvième heure sont exprimées en pourcentage d'augmentation à partir de l'activité au temps 0.

$$\frac{\text{2 h ou 9 h cpm/0,1 ml de sang}}{\text{0 h cpm/0,1 ml de sang}} \times \frac{100}{1} \%$$

e) Six souris sont utilisées pour chaque essai. La valeur retenue est la moyenne des résultats obtenus chez les six animaux.

f) Un lot de « souris contrôle » reçoit, au lieu de sérum à étudier, une solution de dextran à 6 % ou une solution d'albumine humaine à 1 %.

Un essai positif indiquant la présence de L A T S est défini comme une réponse plus grande à la neuvième heure qu'à la deuxième heure et sensiblement différente de la réponse à l'injection de matériel contrôle [5].

La T S H, au contraire, est caractérisée par un effet moyen à la deuxième heure supérieur à celui de la neuvième heure [5].

Par la suite, afin d'éviter les erreurs de résultats, McKenzie et Williamson ont décidé de prendre pour référence les résultats obtenus avec un échantillon particulier de sérum qui donnait à la troisième heure une valeur 0,38 fois celle de la seizième heure.

Actuellement, on considère que le dosage de L A T S est positif lorsque la réponse ratio (R-R), c'est-à-dire le rapport de la réponse tardive sur la réponse à la deuxième heure, est égale ou supérieure à 1. Bien entendu, il faut aussi que la radioactivité tardive soit supérieure à 100 %.

Cette méthode de dosage présente cependant des inconvénients non négligeables [1] :

— Elle est peu sensible.

— Elle n'est pas spécifique pour les faibles réponses. Les sérums d'euthyroïdiens, les solutions de dextran peuvent entraîner une augmentation de la radioactivité. Ces réponses non spécifiques sont faibles habituellement, mais elle sont parfois importantes. Dans ces cas, la démonstration de la spécificité T S H de la réponse peut être faite par neutralisation de l'activité T S H à l'aide d'un sérum anti T S H. La démonstration de la spécificité L A T S de la réponse peut être faite par neutralisation à l'aide d'un sérum anti 7 S γ-globuline, comme nous le verrons par la suite. Ce procédé de démonstration de la spécificité par les sérums anti T S H et anti 7 S γ-globuline est employé lorsqu'un même sérum contient à la fois T S H et L A T S.

IDENTITE DU LATS

Initialement, les efforts ont été dirigés pour établir l'identité du L A T S et de la T S H.

Le L A T S a d'abord été considéré comme une T S H anormale. Mais il fut bientôt clair qu'il y avait de grandes différences dans les propriétés biologiques et physicochimiques des deux substances.

Il apparaît maintenant certain que ce sont des entités différentes d'origine différente [1, 4].

Si l'on ajoute a du sérum de basedowien « L A T S positif » de la T S H, celle-ci va conserver son mode précoce d'activation thyroïdienne, autrement dit, la réponse tardive restera ce qu'elle était, mais le pourcentage d'augmentation de la radioactivité à la deuxième heure sera plus important (McKenzie, 1961).

Différence entre T S H et L A T S

1) L'effet retardé et prolongé du L A T S dans les essais animaux a été expliqué par la demi-vie prolongée de cette substance. En effet, la mesure de la demi-vie du L A T S est de sept heures et demie, alors que celle de la T S H est de dix à vingt minutes.

2) Séparation de la T S H et du L A T S

La T S H peut être séparée du L A T S par des procédés chimiques de précipitation fractionnelle. D'autre part, L A T S et T S H ayant des coefficients de distribution dans les gels différents, peuvent être séparés par filtration sur gel. La technique de Bates extrait du plasma la T S H et non pas le L A T S (Adams, 1961 ; McKenzie, 1961).

3) Après exposition a l'acétone d'un sérum « L A T S positif », ses propriétés thyréotropes persistent alors que, dans les mêmes conditions, la T S H est détruite.

4) Le L A T S n'est pas inactivé par les sérums anti T S H : : l'injection de T S H bovine ou humaine à des lapins permet d'obtenir un sérum anti T S H qui neutralise l'activité T S H, mais non l'activité L A T S.

5) Action sur la thyroïde : outre son action stimulatrice de la sécrétion thyroïdienne, le L A T S accroît la fixation d'I^{131} par la thyroïde et modifie l'histologie thyroïdienne de façon qualitativement identique à celle de la T S H, mais quantitativement plus importante [1].

6) Action des hormones thyroïdiennes : Adams et Kennedy [3] ont montré, chez une femme thyrotoxique devenue hypothyroïdienne après traitement à l'I^{131}, un taux élevé de T S H en même temps qu'un taux élevé de L A T S dans son sérum. Après traitement à la thyroxine, alors qu'il n'y avait aucune modification du taux de L A T S plasmatique, la T S H n'était plus détectable. L'hypophyse de la malade sécrétait donc de la T S H lorsque le taux de thyroxine dans le sang était en dessous de la normale, et cette sécrétion s'arrêtait par l'administration de thyroxine à dose suppressive. Ainsi, alors que l'administration de thyroxine à dose convenable entraîne chez une hypothyroïdienne, dont le taux sanguin de T S H est élevé, une disparition de cette T S H circulante, l'activité L A T S, lorsqu'elle est constatée chez un malade, n'est guère modifiée par l'administration de thyroxine.

D'autre part, ceci suggère qu'il n'y a pas défaut dans le contrôle de la sécrétion de T S H dans la maladie de Basedow, et que le mécanisme de la sécrétion hypophysaire de T S H est sous le contrôle du feadback lié à la concentration de thyroxine dans le sang, alors que la production de L A T S ne l'est pas [23 et 20].

Ceci est en accord, comme nous le verrons plus tard, avec l'hypothèse que le L A T S n'est pas d'origine hypophysaire contrairement à la T S H.

Puisque le L A T S est différent de la T S H, il fallait en déterminer la nature.

NATURE DU LATS

Bien que des points importants restent à démontrer, il semble que ce soit le problème le mieux précisé actuellement.

En 1962, McKenzie avait décrit une méthode de purification du L A T S par filtration sur gel qui permettait de récupérer la matière active en même temps que la fraction constituée par un mélange protéique relativement riche en 7 S γ-globuline.

Mais ce n'est qu'à partir de 1964 que plusieurs séries de travaux ont permis d'aller beaucoup plus loin dans l'isolement du L A T S.

— I —

Kriss-Pleshakow et Chien [9], utilisant des sérums à forte activité L A T S, ont mis au point une méthode de purification et d'identification du L A T S.

1) Précipitation des protéines à l'aide d'un tampon phosphate de potassium 2,5 M, pH 6,5. C'est dans le précipité apparu pour une concentration comprise entre 34 et 46 % qu'est retrouvée l'activité L A T S.

2) Chromatographie sur colonne : le précipité obtenu passé sur colonne chromatographique de Sephadex DEAE permettait d'isoler cinq fractions protéiques (I, II, III, IV, V).

Cette technique de double précipitation, puis gel filtration conserve 70 % environ de l'activité L A T S du sérum avec une pureté 8 à 9 fois supérieure.

La fraction I renferme la quasi-totalité de l'activité L A T S (60 à 80 %).

3) La fraction I a été étudiée par des techniques d'immunoélectrophase de double diffusion dans l'agar, d'ultracentrifugation. Ces analyses ont permis d'assimiler le L A T S à une *7 S γ-globuline*.

4) Le L A T S, incubé avec un sérum de mouton anti 7 S γ-globuline humaine, était complètement inactivé, alors qu'il ne l'était pas pour un taux cinq fois plus grand d'anticorps lapin anti T S H bovine.

5) La digestion par la papaïne (selon la méthode de Porter) détruit 95 % ou plus de l'activité L A T S d'un plasma. A la suite de la séparation chromatographique du produit de digestion sur Sephadex DEAE à pH 6 avec tampon phosphate de sodium, on a obtenu des fractions dans lesquelles l'analyse biologique a décelé des propriétés thyréotropes d'une durée analogue à celle de la T S H. Ces activités n'ont toutefois pas été inhibées par incubation avec des anticorps anti T S H humaine, mais ont été supprimées par des anticorps anti 7 S γ-globuline.

Ainsi la question se posait de savoir si le L A T S après digestion papaïnique libère la T S H ou une substance T S H like, ou si la fraction courte durée était une portion de la globuline 7 S L A T S [10].

Le L A T S étant identifié comme une 7 S γ-globuline, Kriss et ses collaborateurs se sont alors demandés s'il n'était pas un complexe antigène-anticorps. Utilisant des méthodes de dissociation variées :

— chauffage à 56° et concentration jusqu'à 2 M de ClNa avec ou sans acidification ;
— 0,5 M d'acide fornique ;
— 5 ‰ d'acide acétique ;
— ClH éthanol ;
— 8 N guanidine ;

il leur a été impossible de séparer l'activité L A T S de la γ-globuline, l'activité biologique a toujours été retrouvée liée à la γ-globuline seule. Ainsi, le L A T S n'était pas un complexe antigène-anticorps [10].

— II —

Parallèlement, des études chimiques et immunologiques faites par Dorrington, Carneiro, Munro [13] ont montré que le L A T S était associé à la fraction γ_2-globuline des protéines du sérum ou Ig G (immunoglobuline G).

1) L'Ig G chimiquement pure a été obtenue de sérums actifs et contrôlés par précipitation avec du sulfate d'ammonium suivie de chromatographie sur cellulose.

2) Les tentatives pour séparer L A T S et γ_2-globuline ont été sans succès : la réduction des ponts bisulfurés de la globuline en utilisant le mercapto-éthanol a des concentrations variées, et l'alcylation des groupes sulfhydriques libérés n'ont pas modifié l'activité, suggérant que l'activité L A T S est une propriété inhérente des molécules spécifiques Ig G.

3) La digestion de l'Ig G par la papaïne, selon la méthode de Porter, annule l'action longue durée et conserve l'activité courte durée dans le test de McKenzie. La chromatographie et l'immuno-électrophorèse ont permis de situer cette activité restante dans la fraction électrophorétiquement lente appelée Fab.

4) L'action des antisérums : la réponse longue durée du L A T S Ig G a été complètement inhibée par incubation avec des sérums anti Ig G et anti Fab, elle n'a pas été modifiée par le sérum anti T S H humaine.

L'incubation du produit de digestion papaïnique du L A T S Ig G avec l'anti Fab supprime la réponse courte durée, alors que les sérums anti T S H humaine sont inefficaces dans des conditions identiques.

Ainsi l'activité stimulatrice thyroïdienne du L A T S Ig G est liée exclusivement à Fab. Ces résultats mettent en évidence le fait que l'activité L A T S est une propriété des fragments peptidiques à l'intérieur de molécules spécifiques Ig G.

— III —

En 1966, Kiyoshi [11], utilisant la séparation du sérum à activité L A T S sur colonne Sephadex, a pu obtenir 4 fractions distinctes (D I à D IV). Une certaine activité L A T S a été retrouvée dans toutes les fractions, mais la concentration de L A T S la plus grande fut retrouvée dans la fraction D I.

La protéine constituant la fraction D I a été identifiée par immuno-électrophorèse comme une γ-globuline, alors que des fractions D II, D III, D IV étaient constituées d'un mélange de γ G, γ A, γ M-globuline.

La séparation sur colonne de carboxy-méthyl-cellulose (C M C) de la fraction D I permettait d'obtenir 7 fractions possédant toutes une activité L A T S., mais l'activité L A T S était bien plus grande dans les fractions à dilution lente que dans celles à dilution rapide.

Enfin, l'activité L A T S de la fraction D I était tout à fait neutralisée par le sérum de chèvre anti γ-globuline humaine, alors qu'il n'était pas affecté par les sérums anti γ A et anti γ M.

L'association du L A T S avec la γ-globuline du sérum était aussi confirmée.

Comme le L A T S trouvé dans le sérum de certains malades atteints de Basedow est associé étroitement aux protéines immunoglobulines G du sérum, et puisque certaines molécules Ig G fonctionnent comme des anticorps, il semblait possible que le L A T S soit aussi un anticorps. Pour cela, il fallait démontrer que le L A T S réagit spécifiquement avec un antigène.

— IV —

C'est ce que Gildon Beal et Solomon [17] ont tenté de faire. Ils ont incubé des fractions de tissu thyroïdien avec du sérum contenant du L A T S, afin de voir s'il existait une interaction.

Toutes les fractions subcellulaires de tissu thyroïdien (noyaux, métochondries, microsomes, cytoplasme) réduisent l'activité L A T S, mais la fraction microsomale contient la plus forte quantité d'inhibiteur. Cet inhibiteur chromosomal est stable à 4°, labile à la chaleur, résistant à la ribonucléase et à quelques inhibiteurs d'activité enzymatique.

L'origine du tissu thyroïdien semble avoir peu de conséquences. Les fractions préparées à partir des glandes thyroïdes toxiques ne sont plus ni moins actives que les glandes normales.

Mais l'inhibition du L A T S paraît être spécifique des fractions tissulaires thyroïdiennes. Les microsomes isolés de foie, de reins, de muscles, de pancréas, de ganglions lymphatiques n'inhibent pas l'activité L A T S. Des microsomes ont été incubés avec des solutions contenant des quantités connues de T S H bovine. Dans l'ensemble, la T S H était inhibée par les microsomes, cependant les microsomes inhibaient plus efficacement le L A T S que la T S H. Les auteurs ont pensé que des substances thyroactives pouvaient être libérées des microsomes thyroïdiens dans le sérum pendant l'incubation et agir directement pour inhiber le L A T S. Mais ces substances ne sont pas sécrétées en quantité suffisante à partir des fractions microsomales, et aucune quantité de thyroxine inférieure à 100 γg/souris ne peut inhiber d'activité L A T S dans le test de McKenzie.

Enfin, bien que les fractions microsomales thyroïdiennes contiennent des hydrolases acides comme celles trouvées dans les lysosomes, la présence de tels enzymes n'est pas en relation avec l'inhibition du L A T S.

Il a été impossible d'extraire la substance inhibant le L A T S au niveau des microsomes lorsqu'ils étaient vus en suspension dans des solutions de sel ou de sucre. Par contre, l'incubation de microsomes dans un milieu contenant des protéines arrivait à transférer au surnageant une activité inhibitrice, bien que le sédiment gardait encore la plupart de son activité originelle.

Gildon et ses collaborateurs ont alors émis l'hypothèse que les fractions microsomales contiennent une substance spécifique qui leur est liée, et cette substance supprime le L A T S du sérum tout comme un antigène insoluble absorberait un anticorps.

Des essais ont été entrepris pour retrouver le L A T S dans des microsomes sédimentés ayant préalablement incubé dans un sérum où ils avaient inhibé le L A T S. Tandis que le simple lavage de tels microsomes avec un sérum normal ne libérait pas d'activité L A T S, l'incubation de ces microsomes dans 5 à 10 ml d'une solution 0,1 N de glycérine tamponnée à l'acide sulfurique pH 3 pendant une heure à 37° permettait la récupération d'une quantité importante de L A T S dans la solution tampon.

Ainsi, le L A T S est intimement lié et peut-être identique à l'immunoglobuline Ig G, puisqu'il traverse avec le Ig G dans tous les procédés habituels d'électrophorèse et de chromatographie, qu'il est extrait du sérum par incubation avec l'anti Ig G humaine et peut, apparemment, être trouvé dans les fractions lourdes formées par la dégradation partielle de l'Ig G.

Le L A T S fait donc partie d'une classe de protéines qui possèdent les caractéristiques biologiques des anticorps.

Bien qu'actuellement il ne soit pas encore évident que le L A T S provienne d'une stimulation antigène, les observations de Gildon renforcent l'hypothèse selon laquelle le L A T S est un anticorps réagissant avec un antigène situé dans la fraction microsomale thyroïdienne.

Mais ce concept demanderait qu'un tel anticorps ait les propriétés d'une hormone ; or, aucun anticorps à action hormonale n'a jamais été décrit jusqu'à présent [6, 9]. D'autres arguments peuvent être en faveur de la nature « anticorps » du L A T S.

1° La thermostabilité du L A T S et sa demi-vie dans la circulation du rat sont identiques à celles des anticorps antithyroglobuline.

2° Son passage à travers le placenta comme cela a pu être démontré par la constatation de L A T S dans le sérum d'un nouveau-né, transitoirement hyperthyroïdien, dont la mère avait une maladie de Basedow et du L A T S dans le sang.

3° La diminution de son taux sous corticothérapie prolongée à haute dose, comme nous le verrons ultérieurement.

Mais si la nature exacte du L A T S n'est pas encore tout à fait précisée, son lieu de formation reste inconnu, bien que certains travaux récents soient en faveur de l'hypothèse de sa production par le tissu lymphatique.

ORIGINE DU LATS

Tous les auteurs qui se sont intéressés à la question sont actuellement d'accord pour admettre avec certitude que le *L A T S n'est pas d'origine hypophysaire.*

On a retrouvé du L A T S dans le plasma de malades ayant eu une thyréotoxicose après hypophysectomie.

Le L A T S n'a jamais été retrouvé dans l'hypophyse de basedowiens chez lesquels une forte activité de L A T S avait été constatée dans le plasma [8, 6, 12]. Mais si l'origine hypophysaire a pu être écartée, le lieu de formation du L A T S n'a pas été pour autant déterminé.

— I —

Purves et Adams ont proposé comme origine possible du L A T S le tissu orbitaire dans l'exophtalmie. Mais il a été impossible de déceler cette substance dans des extraits de tissu rétro-orbitaires [16].

— II —

On a pensé que l'ablation du thymus pouvait conduire à une rémission de la maladie de Basedow, ceci étant apparemment en faveur d'une auto-immunité dans la pathogénie de ce syndrome. Mais les observations en faveur de cette hypothèse restent douteuses, vue la découverte récente que le thymus a un certain rôle à jouer dans la libération de cellules immunologiquement compétentes chez l'adulte [6].

— III —

McKenzie et Gordon [8], se basant sur le fait pratiquement établi que le L A T S est une 7 S γ-globuline, ont pensé que ce facteur pourrait bien être produit par le tissu lymphoïde.

Faisant incuber en présence de phytohémaglutinine des globules blancs prélevés chez des sujets atteints de maladie de Basedow et chez des sujets normaux, ils ont analysé les deux milieux pour déceler la présence de L A T S :

— le milieu cellulaire provenant de sujet atteint de maladie de Basedow a donné un résultat positif ;

— le milieu cellulaire provenant de sujet normal a toujours donné un résultat négatif.

L'hypothèse que le lieu de formation du L A T S pourrait bien être le tissu lymphoïde était envisagée. Chez nos deux malades personnelles, dont nous présenterons les observations à la fin de cette étude, nous avons fait pratiquer un dosage du L A T S dans un extrait ganglionnaire. Il a été nettement positif chez l'une et faiblement positif chez l'autre, alors que toutes deux possédaient une forte activité L A T S plasmatique.

Nous ne pouvons pas accorder de grande valeur à ce résultat isolé. Mais des dosages de L A T S dans les milieux de culture ganglionnaire sont actuellement en cours. S'ils étaient positifs, ils pourraient être un argument en faveur de l'idée de Gordon et McKenzie.

— IV —

Après le rapport de l'amélioration d'une ophtalmopathie par thyroïdectomie, il avait été suggéré que la glande thyroïde pourrait être le lieu d'origine du L A T S.

Pourtant, chez plusieurs malades ayant subi une thyroïdectomie suffisante pour entraîner une hypothyroïdie, on a trouvé un taux de L A T S élevé dans le sang, et bien que pour McKenzie [6] la thyroïde semblait pouvoir être un producteur d'antigène, cela lui paraissait peu vraisemblable.

Par ailleurs, le L A T S n'a jamais pu être mis en évidence dans le tissu thyroïdien de malades ayant une forte activité L A T S dans le plasma [12, 16].

Cependant, deux séries de travaux, ceux de Gildon, Beal, Salomon [17] et ceux de Catz, Bauer, Perzik [22, 21], sont d'un intérêt tout particulier.

Loin de pouvoir résoudre tout à fait le problème de l'origine du L A T S, ils suggèrent fortement que la thyroïde est susceptible de susciter la formation du L A T S. Nous ne reviendrons ici que très brièvement sur les travaux de GILDON, BEAL, SOLOMON que nous avons déjà exposés.

L'incubation de fractions subcellulaires de tissu thyroïdien avec du sérum contenant du L A T S leur a permis de localiser, au niveau de la fraction microsomale du tissu thyroïdien, une substance spécifique inhibant le L A T S du sérum tout comme un antigène insoluble absorbe un anticorps. Ces faits leur ont permis d'émettre l'hypothèse que le L A T S serait un anticorps réagissant avec un antigène situé dans les microsomes thyroïdiens.

Ces conclusions ne venaient que confirmer celles de CATZ et BAUER [22] qui avaient présenté une étude portant sur :

— 32 malades ayant subi une thyroïdectomie totale chirurgicale pour maladie de Basedow ;

— 15 malades ayant eu une thyroïdectomie subtotale, chez lesquels une exophtalmie maligne s'est développée ultérieurement.

1) Dans les 32 premiers cas, après thyroïdectomie totale :

— L'ophtalmopathie accompagnant la maladie de Basedow avait, sans exception, totalement régressé. L'exophtalmie avait nettement été réduite dans la plupart des cas (27 cas), sans jamais disparaître tout à fait.

— Le dosage du L A T S pratiqué chez 23 malades seulement a été négatif, alors qu'il avait été positif chez 5 de ces malades avant l'intervention. Un cas particulièrement intéressant de thyroïdectomie totale pour hyperthyroïdie et exophtalmie maligne avec recherche de L A T S positif a été rapporté. Dans ce cas, les signes oculaires avaient nettement régressé après l'intervention et le dosage du L A T S plasmatique était devenu négatif. Mais neuf mois plus tard, l'exophtalmie réapparaissait et le L A T S était de nouveau positif. Des scintigraphies montrèrent l'absence de tissu thyroïdien au niveau du cou, mais révélèrent la présence de tissu thyroïdien lingual.

2) Dans le deuxième groupe de 15 malades ayant subi une thyroïdectomie subtotale, le L A T S recherché chez 11 malades a toujours été trouvé positif.

Treize de ces malades ont subi une destruction du tissu thyroïdien résiduel par l'I^{131}. Ce traitement complémentaire à l'iode radioactif a été suivi d'une amélioration importante des signes oculaires avec réduction nette de l'exophtalmie. Les recherches de L A T S ont toutes

été négatives, alors qu'elles sont restées positives chez les 2 malades ayant refusé un traitement complémentaire d'I^{131}. Ces résultats suggèrent que des cellules thyroïdiennes semblent jouer un rôle important dans la production de l'exophtalmie et la présence de L A T S.

Les auteurs, s'appuyant sur les résultats de Gildon-Beal et Solomon [17], concluent que la présence de cellules thyroïdiennes pourrait être nécessaire à la production ou à l'activation du facteur L A T S et à l'évolution de l'exophtalmie. Ils préconisent [22] comme traitement de la maladie de Basedow, une thyroïdectomie totale chirurgicale ou une thyroïdectomie subtotale suivie de la destruction du tissu thyroïdien résiduel par l'I^{131} dans tous les cas où les malades peuvent tolérer un tel traitement. Ils ont souligné la nécessité, pour détruire le tissu thyroïdien restant, d'utiliser des doses d'iode radioactif bien plus importantes que celles employées dans le traitement de l'hyperthyroïdie, doses variant de 8 à 303 mc avec une moyenne de 76 mc [22]. Un traitement substitutif de thyroxine, commencé juste après, évite aux malades une hypothyroïdie.

Ces résultats nous ont intéressés d'autant plus qu'un de nos cas pourrait être compatible avec les conclusions de ces auteurs.

Madame N... atteinte de maladie de Basedow avec exophtalmie importante avait subi, sans radiothérapie complémentaire, une thyroïdectomie subtotale suffisante pour entraîner une hypothyroïdie à l'arrêt du traitement substitutif de thyroxine. Elle a développé par la suite un myxœdème prétibial. Son L A T S plasmatique a toujours été positif malgré un traitement de corticoïdes pendant un mois. La scintigraphie n'a pas mis en évidence de tissu thyroïdien. Les épreuves de freinage et stimulation ont été négatives. Cependant, nous pouvons penser, comme l'ont écrit Catz et Bauer, que des portions microscopiques de tissu thyroïdien gardant un fonctionnement autonome peuvent, chez notre patiente, être responsables de la persistance du L A T S plasmatique, de l'exophtalmie et du myxœdème prétibial.

Mais la controverse existe, et Werner, dans une publication récente [24], rapporte des observations qui mettent en doute les conclusions de Catz et Bauer.

Werner présente une étude de 5 basedowiens avec ophtalmopathie évolutive sévère dont 4 avaient antérieurement été traités par I^{131} et 1 par les antithyroïdiens de synthèse.

Chez ces 5 malades, une thyroïdectomie totale a été faite, par chirurgie, dans 4 cas, par I^{131} (5 mc) dans le cinquième cas.

Cependant une évolution constante et sévère des troubles oculaires a été remarquée chez tous, nécessitant une thérapeutique aux corticoïdes.

Les taux de L A T S décelés chez 2 des 5 malades avant l'opération ont progressivement diminué après l'intervention, mais de façon transitoire seulement chez l'un, puisqu'un taux de L A T S élevé a de nouveau été retrouvé trois mois plus tard chez lui. L'échec de la thyroïdectomie chirurgicale aurait pu être attribué à la présence de tissu thyroïdien résiduel, mais les scintigraphies ont permis de montrer que, si chez 2 des 4 malades opérés il persistait de très petites quantités de tissu thyroïdien, la thyroïdectomie avait bien été totale chez les 2 autres.

Ainsi pour WERNER, l'idée que le tissu thyroïdien résiduel est responsable de la présence de L A T S ne semble pas soutenable, puisqu'un tel tissu n'a pas été retrouvé dans 1 cas où le dosage du L A T S plasmatique est resté positif. Par ailleurs, pour lui, la thyroïdectomie semble avoir peu de valeur comme traitement d'urgence et paraît peu justifiée comme traitement à plus longue échéance, puisque dans 2 cas l'absence vérifiée de tissu thyroïdien n'a pas empêché l'évolution de la maladie.

La nature et l'origine de cette substance étant encore peu précisées, son rôle actuellement ne peut être qu'hypothétique.

ROLE DU LATS

Il semble exister une corrélation étroite entre la présence de ce stimulateur thyroïdien et la maladie de Basedow, mais son rôle dans la création de l'hyperthyroïdie n'est pas résolu. Il a été établi que le L A T S était actif sur la glande thyroïde de la souris, du rat, du lapin et que son action était directe et non par l'intermédiaire de l'hypophyse [6].

Par ailleurs, il a été démontré que le sang de basedowien avec exophtalmie sévère pouvait stimuler la thyroïde d'une personne normale et que cette stimulation était plus prolongée que celle provoquée par la T S H [20].

Si l'on accorde au L A T S un rôle pathogénique dans la maladie de Basedow, il faut admettre qu'il soit présent dans la maladie patente et disparaisse après traitement.

En tenant compte des réponses spécifiques, il apparaît que le L A T S est trouvé dans le sérum des basedowiens avec une fréquence de 30 % lorsque le dosage est effectué sur le sérum non fractionné, 65 % lorsque le dosage est fait sur un concentré de γ-globuline [3].

Pour Adams [3], le fait de ne pas trouver de L A T S chez tous les basedowiens n'est pas de grande importance, en raison du manque de sensibilité de la méthode de dosage.

Deux séries de travaux, ceux de Pinchera et de Kriss, nous semblent d'un grand intérêt.

— I —

PINCHERA a fait des recherches de L A T S chez 172 sujets qu'il a divisés en cinq groupes (*Tableau ci-dessous*).

TABLEAU I

DIAGNOSTICS	nombre de sujets	L A T S Résultats (+)	
		en nombre	en %
Sujets sans histoire de thyréotoxicose			
- Normaux	22	1	5
- Thyroïdite subaiguë	3	0	0
- Hypothyroïdisme	11	0	0
- Nodule chaud	2	0	0
- Exophtalmie	7	1	14
Malades avec thyréotoxicose			
- Adénome toxique	2	0	0
- Goitre multi nodulaire	5	0	0
- Goitre diffus sans exophtalmie	22	3	14
- Goitre diffus avec exophtalmie	21	14	67
Malades thyréotoxiques traités (Euthyroïdien)			
- Goitre multi nodulaire	5	0	0
- Goitre diffus sans exophtalmie	21	2	10
- Goitre diffus avec exophtalmie	21	17	81
- Goitre diffus avec exophtalmie résiduelle	11	2	18
Malades thyrotoxiques traités devenus hypothyroïdiens			
- Goitre diffus sans exophtalmie	8	1	12
- Goitre diffus avec exophtalmie	4	1	25
Myxoedème prétibial			
- sans exophtalmie	1	1	100
- avec exophtalmie	6	6	100

A quelques exceptions près, les réponses de L A T S positives n'ont été observées que chez les malades avec goitre diffus traité ou non. Mais la recherche a été négative dans plusieurs sérums de sujets atteints de maladie de Basedow simple :

— la majorité des malades thyréotoxiques avec exophtalmie traités ou non ;

— tous ceux avec myxœdème prétibial ;

— seule une minorité de ceux avec maladie de Basedow non compliquée ont des recherches de L A T S positives.

Bien qu'en général un plus grand pourcentage de positivités sont trouvées dans le plasma de sujets avec ophtalmopathie infiltrante, les rapports de l'incidence du L A T S sur les thyréotoxicoses avec et sans exophtalmie sont discordants, comme nous le verrons plus loin.

Pinchera [16] a fait des recherches de L A T S sur un grand nombre de malades avec goitre toxique diffus qu'il a divisés en groupes suivant le traitement reçu. Nous rapportons ici les résultats de ses dosages de L A T S chez 93 malades en fonction du traitement antithyroïdien.

- *30 malades avec goitre toxique diffus non traités,* dont :
  - — 14 avaient une exophtalmie
  - — 1 avait un myxœdème prétibial
  - — chez 21 malades, le L A T S n'a pas été détecté
  - — chez 6 malades, le L A T S a été trouvé à un taux bas
  - — chez 2 malades, le L A T S a été trouvé à un taux modéré
  - — chez 1 malade, le L A T S a été trouvé à un taux haut.

- *21 malades traités par antithyroïdiens de synthèse :* propylthiouracyl ou méthymazone depuis au moins huit mois
  - — 8 étaient enthyroïdiens
  - — 6 avaient un myxœdème
  - — chez 18, le L A T S n'a pas été détecté
  - — chez 2, le L A T S a été trouvé à un taux bas
  - — chez 1, le L A T S a été trouvé à un taux haut.

- *11 malades traités par thyroïdectomie subtotale* (non inclus ceux qui avaient reçu de plus de l'iode radioactif) :
  - — tous étaient enthyroïdiens
  - — 2 avaient une ophtalmopathie infiltrative
  - — 1 avait un myxœdème prétibial
  - — chez 8, le L A T S n'a pas été détecté
  - — chez 1, le L A T S a été trouvé à un taux bas
  - — chez 2, le L A T S a été trouvé à un taux haut.

- *31 malades traités par* I^{131} ayant reçu de l'iode radioactif aux doses habituelles du contrôle de l'hyperthyroïdie, associé ou non à une autre thérapeutique :
  - — 20 avaient une exophtalmie active
  - — 5 avaient un myxœdème prétibial
  - — 7 étaient encore thyrotoxiques
  - — 13 n'avaient pas de L A T S détectable
  - — 5 avaient un taux de L A T S bas
  - — 2 avaient un taux de L A T S modéré
  - — 11 avaient un taux de L A T S haut.

Ainsi il apparaît qu'un plus grand nombre de recherches de L A T S positives et de taux élevés de L A T S soit observé chez des malades ayant été traités par l'iode radioactif. La fréquence des recherches de L A T S positives chez des malades ayant reçu des doses thérapeutiques d'iode radioactif est plus grande que chez ceux non traités ou traités par les antithyroïdiens de synthèse ou thyroïdectomie chirurgicale. Le fait que l'administration d'I^{131} ait été parfois suivie d'une augmentation du taux du L A T S soulève la question de savoir si l'irradiation elle-même ne serait pas la cause de telles modifications [16].

Ce fait peut être applicable à l'hypothèse avancée récemment que le L A T S est en rapport avec un phénomène auto-immuno et qu'il serait produit en réponse à la libération d'un auto-antigène probablement localisé dans la thyroïde. Des antigènes thyroïdiens seraient dégagés par la glande irradiée.

— II —

Kriss [9] a entrepris l'étude de 10 malades thyrotoxiques, non traités ultérieurement, pour lesquels on avait proposé un traitement à l'iode radioactif. Avant traitement, tous avaient une hyperthyroïdie clinique et biologique évidente.

Les recherches de L A T S dans les sérums étaient effectuées avant et après traitement à $l'I^{131}$.

Chez 3 des malades, l'apparition du L A T S dans le sang coïncidait avec l'apparition d'une ophtalmopathie notable et, chez un quatrième, elle précédait l'apparition d'un myxœdème prétibial.

Pour Kriss, la rareté avec laquelle le L A T S est trouvé associé à la thyréotoxicose simple semble incompatible avec la notion que le L A T S est la cause du désordre [10]. Il lui semble que l'atteinte thyroïdienne est le facteur primordial de la formation du L A T S et que le traitement par l'iode radioactif est au moins une cause importante dans une telle atteinte [9, 10]. Pour lui, la destruction du tissu thyroïdien par la maladie à l'intérieur de la glande (hyperthyroïdie) ou par agent thérapeutique (tel que l'iode radioactif) libère un antigène d'origine thyroïdienne. La présence de cet antigène stimule la production de l'anticorps L A T S, démontrant que la formation du L A T S est le résultat d'une maladie ou atteinte thyroïdienne plutôt que sa cause.

Werner, d'ailleurs, semble partager cette opinion [24].

Les complications ophtalmyopathiques et le myxœdème prétibial seraient, pour KRISS, associées à l'apparition du L A T S dans le plasma.

L'exophtalmie

Extrapolant des résultats d'expérience chez les animaux inférieurs où la protusion avait été observée par injections répétées d'extraits thyroïdiens riches en T S H, l'exophtalmie avait été considérée comme causée par l'hormone hypophysaire. Il semble cependant invraisemblable que la T S H joue un rôle important dans les états exophtalmiques, car son taux, élevé dans le myxœdème non traité où l'exophtalmie est absente, est au contraire très bas, voire nul, dans la maladie de Basedow non traitée où l'exophtalmie est habituelle. T S H, L A T S et E P S ont été étudiés dans le plasma et dans les échantillons de tissus d'hyperthyroïdiens avec ou sans exophtalmie. Dans tous les cas d'exophtalmie, le taux de L A T S dans le plasma était élevé, la T S H et l'E P S n'étaient pas trouvés de façon notoire.

Les résultats de PIMSTONE [12] sont intéressants. Il avait étudié un malade avec exophtalmie, sans histoire antérieur d'hyperthyroïdie, mort d'une pneumonie intercurrente. Le L A T S a été trouvé dans son plasma, mais non dans les homogénats hypophysaires ou thyroïdiens, et l'E P S (substance exophtalmiante) était présente dans les homogénats hypophysaires et non dans le plasma.

Ainsi pour PIMSTONE et pour d'autres, tels ADAMS, PURVES..., il apparaît que le L A T S est plus intimement lié à l'exophtalmie qu'à l'hyperthyroïdie. Mais MCKENZIE, MONRO, SOLOMON n'ont pas trouvé cette corrélation, bien que leur analyse ait montré une incidence légèrement plus fréquente de L A T S positifs en présence d'exophtalmie.

Pour NORTON [18], le L A T S est plus souvent retrouvé chez les malades avec ophtalmopathie ou myxœdème prétibial localisé que chez ceux avec hyperthyroïdie simple. Par conséquent, il lui semble possible que cette substance stimulatrice thyroïdienne anormale soit liée en quelque sorte à l'activité du processus infiltratif dans les tissus orbitaires ou sous-cutanés. Pour lui, le L A T S n'est pas relié à l'état de la fonction thyroïdienne, mais il laisse en doute sa relation avec l'ophtalmopathie.

Rappelons que PINCHERA [16], dans une étude sur 172 cas, avait trouvé du L A T S dans le plasma de la majorité des malades thyréotoxiques avec exophtalmie qu'il avait étudiés, alors que seule une minorité de ceux avec maladie de Basedow non compliquée avaient des recherches de L A T S positives.

Pour WERNER enfin, le fait que la recherche du L A T S puisse être négative en présence de signes oculaires sévères en évolution, comme ce fut le cas chez 3 des 5 malades présentés dans sa récente publication [24], semble indiquer qu'il n'y a pas de relation définie évidente entre la présence du L A T S et les signes oculaires.

Ainsi l'unanimité n'est pas faite pour trouver une corrélation entre l'exophtalmie et la présence de L A T S plasmatique. Cependant il n'est pas exclu que le L A T S soit en corrélation avec un facteur exophtalmant encore inconnu.

Le myxœdème prétibial

Cette lésion cutanée atteint, dans la quasi-totalité, des sujets ayant présenté ou présentant encore une maladie de Basedow. Elle apparaît le plus souvent dans les suites d'une thyroïdectomie ou après administration d'iode radioactif, parfois aussi après traitement médical à doses massives. Le myxœdème prétibial a tout d'abord été rapporté à une hypersécrétion de T S H, par analogie avec l'exophtalmie œdémateuse. Les circonstances d'apparition du myxœdème prétibial plaidaient en faveur du rôle de la réduction brutale de la sécrétion thyroïdienne entraînant une hypersécrétion d'hormone thyréotrope [25, 27]. Des médications hypophysofreinatrices, thyroxine particulièrement, ont été tentées sans succès.

Actuellement, pour la plupart des auteurs, la démonstration de la coexistence du myxœdème prétibial et de L A T S dans la circulation semble claire.

Nos observations ne pourront que confirmer ce fait. Nos deux malades ont été adressées dans le Service du Professeur BRICAIRE pour myxœdème prétibial apparu après traitement d'une maladie de Basedow, dans un cas par thyroïdectomie subtotale, dans l'autre par les antithyroïdiens de synthèse. Les dosages de L A T S plasmatiques ont été positifs dans les deux cas, tandis que ceux effectués au niveau de fragments de myxœdème prétibial prélevés par biopsie ont été négatifs.

PIMSTONE semble avoir été le seul à mettre en évidence le L A T S dans les extraits de myxœdème prétibial.

Le rôle causal de cette lésion n'a pas été démontré, cependant une hypothèse assez séduisante pour la genèse du myxœdème prétibial a été formulée par KRISS [9]. La présence d'un antigène d'origine thyroïdienne stimulerait la production de l'anticorps L A T S.

Une partie de cet anticorps est fixée dans la partie inférieure des jambes et la partie dorsale du pied où le phénomène peut être facilité par des traumatismes, des défaillances cardiaques, des atteintes vasculaires ou l'hypothyroïdie. La réaction d'un antigène avec un anticorps fixé dans la peau peut créer une réaction inflammatoire locale qui tend à s'aggraver tant que l'antigène et l'anticorps sont présents. Mais dans cette hypothèse, on comprend mal les localisations typiques de cette lésion constatées au niveau des mains et rapportées par Chremos [26], bien que le pourcentage de ces cas soit infime.

LATS
ET TRAITEMENT PAR LES CORTICOIDES

WERNER et ses collaborateurs ont traité des maladies de Basedow par la corticothérapie seule et obtenu ainsi une rémission des signes cliniques aussi bien que biologiques [29]. Cependant, des conclusions prématurées ont peut-être été émises. C'est ainsi que WERNER, sur la foi de 5 observations, croit pouvoir conclure que le L A T S est l'unique agent causal de la maladie de Basedow, alors que ce facteur n'est retrouvé que dans une seule de ces observations.

KRISS [9] rapporte le cas d'un malade avec myxœdème prétibial, exophtalmie et haute concentration du L A T S plasmatique chez lequel un traitement oral de corticoïdes a entraîné une chute nette de la concentration du L A T S dans le plasma, une amélioration des lésions prétibiales et une diminution légère de l'exophtalmie. Mais il y a eu rechute à l'arrêt du traitement. L'amélioration des lésions prétibiales a été plus nette encore par application locale d'une crème de Synalar.

Cette observation a été considérée par l'auteur comme une preuve du rôle anticorps du L A T S et il en a déduit que le traitement aux corticoïdes permettait une amélioration des lésions de myxœdème prétibial par deux effets :

— la suppression de la formation du L A T S ;

— l'inhibition de la réaction locale tissulaire.

Le fait que le traitement local ait été plus efficace que le traitement général laissait même supposer que le dernier phénomène pouvait être le plus significatif en permettant une rémission du myxœdème prétibial.

PINCHERA [16] ayant traité deux malades avec exophtalmie et antécédents de thyréotoxicose, l'un avec de la prednisone pendant dix semaines, l'autre avec de la cortisone pendant trois semaines, a constaté une régression nette des signes oculaires et une chute du taux de L A T S.

Catz et Bauer mentionnent deux de leurs malades ayant eu des ulcérations gastro-intestinales sous traitement de corticoïdes, sans que l'exophtalmie n'ait été améliorée. Ils font allusion à une publication récente de deux basedowiens chez qui l'exophtalmie se serait aggravée sous traitement à la cortisone pendant trois semaines.

Norton, Green et Solomon [8] ont étudié l'effet du traitement aux glucocorticoïdes sur le L A T S chez trois sujets.

Chez deux malades, un tel traitement a entraîné une rémission clinique et la disparition du taux du L A T S initialement élevé. L'arrêt du traitement a été suivi assez rapidement d'une aggravation de l'ophtalmopathie avec dosage de L A T S de nouveau positif. La réadministration de corticoïdes a entraîné une nouvelle amélioration clinique avec disparition du L A T S durant le traitement. Chez le troisième malade, le traitement aux stéroïdes est resté sans effet, tant sur le L A T S plasmatique qui est resté élevé, que sur l'ophtalmie.

Norton souligne la nécessité d'employer des doses importantes de glucocorticoïdes pour amener la rémission de la maladie de Basedow. Pour lui, l'observation de la chute du taux du L A T S chez ses deux premiers malades suggère que la réponse de l'ophtalmopathie de la maladie de Basedow n'est pas limitée à un effet anti-inflammatoire.

Dans le cas de nos deux malades, un traitement par les corticoïdes a été prescrit, associant le cortancyl par voie orale, et la crème de Synalar en application au niveau des lésions de myxœdème prétibial. Dans les deux cas, nous avons noté une amélioration nette des lésions prétibiales alors que l'exophtalmie restait inchangée. Quant au L A T S plasmatique, il a disparu chez l'une des malades, tandis qu'il n'a pas été modifié chez l'autre.

Le mécanisme par lequel les glucocorticoïdes améliorent l'ophtalmopathie de la maladie de Basedow est inconnu. Les corticoïdes inhiberaient peut-être le dépôt de mucopolysaccharides dans les tissus rétro-orbitaires. La dissolution du myxœdème prétibial par les corticoïdes appliqués localement renforce cette évidence. Cet effet n'explique pas la disparition du L A T S observée, à moins que le L A T S soit lui-même un produit mucopolysaccharide.

Il semble également possible pour Norton [8] que l'effet premier des glucocorticoïdes soit une diminution de la production du L A T S et que ce L A T S puisse à son tour contrôler le dépôt de mucopolysaccharides ou quelque autre processus infiltratif.

La suggestion que le L A T S a les caractéristiques d'une immunoglobuline peut expliquer de façon satisfaisante l'effet des glucocorticoïdes.

OBSERVATIONS

Madame N... Jeanne, quarante-huit ans, est adressée dans le Service du Professeur BRICAIRE, par le Docteur DAVID, Assistant du Professeur DUPERRAT, le 22 juin 1966, pour :

— Myxœdème prétibial

Histoire de la maladie :

En 1959, peu de temps après une bronchite, étaient apparus une asthénie, un amaigrissement modéré, une thermophobie, un tremblement peu marqué des mains. Quelques mois plus tard, la malade était hospitalisée à Lariboisière dans le Service du Professeur PERRAULT où l'on découvrait un petit goitre. Là, après un bilan hormonal dont on ignore les résultats, on avait prescrit du frénantol composé (méthylthiouracile) à la malade qui prenait déjà du cortancyl pour une pneumopathie chronique.

Pendant un an, ce traitement avait amené une amélioration sensible de l'état de la malade.

En 1962, sans cause déclenchante évidente, étaient apparus des troubles très évocateurs d'une hyperthyroïdie : myasthénie, amaigrissement important, palpitations, diarrhée, polydipsie, thermophobie, trembement marqué des extrémités.

Le goitre était alors évident et l'exophtalmie importante. Hospitalisée de nouveau pour bilan hormonal ; un traitement de réserpine et peut-être de thyroxine avait été prescrit pour quatre mois.

Devant l'échec de cette thérapeutique, la malade avait subi en octobre 1962 une *thyroïdectomie subtotale bilatérale* dont voici le compte rendu opératoire : « Incision en cravate. Goitre de volume moyen mais nettement hypervasculaire et dur. Thyroïdectomie subtotale bilatérale laissant en place très peu de parenchyme. Fermeture sur deux lames. »

Depuis, la malade prenait régulièrement 1/2 mg de thyroxine par jour. Par la suite, presque tous les troubles avaient disparu, seule persistait l'exophtalmie variable et discrète.

En 1964, est apparu *un myxœdème prétibial.*

Deux ans plus tard, un hippocratisme digital, installé quelques années auparavant, s'accentuait nettement.

L'étude des antécédents apporte peu de renseignements :

— Asthme intriqué apparu à l'âge de vingt ans et amélioré par cortancyl depuis 1959.

— Pas de grossesse.

— Ménopause en 1965.

— La famille est peu connue.

Lors de son admission dans le Service du Professeur BRICAIRE, l'état de la malade est satisfaisant. Elle ne se plaint d'aucun trouble en dehors d'une certaine émotivité. Il existe :

— Une *exophtalmie* bilatérale, d'intensité modérée, mesurée à l'exophtalmomètre de Hertel, on la trouve à 24 mm à droite et 22 mm à gauche. Elle est accompagnée d'un œdème palpébral important et de la rétraction des paupières supérieures.

La motilité oculaire et le fond d'œil sont normaux, mais sur le champ visuel, il existe une discrète encoche temporale gauche.

— Le *myxœdème prétibial* est important, bilatéral, symétrique à limite inférieure assez nette. La peau à son niveau est rouge, tendue, cartonnée, non dépressible, d'aspect verruqueux, quadrillée par de petits sillons superficiels. Il n'existe ni modification de la température ni douleur à la pression.

L'histologie d'un fragment de myxœdème prétibial prélevé par biopsie montre : « Sous un épiderme légèrement hyperkératosique (sans parakératose), le derme apparaît dissocié par un œdème à prédominance péri-vasculaire, qui siège essentiellement dans les couches moyennes. Le collagène profond est également dissocié, mais avec une moindre intensité. Les colorations particulières montrent que cet œdème est coloré par le bleu Alcian, mais la réaction de MacManus reste négative. Par ailleurs, il n'existe ni modification vasculaire appréciable, ni infiltrat inflammatoire. La coloration par le bleu de toluidine n'a pas mis en évidence de mastocytes en nombre anormal.

« *En conclusion :* les altérations constatées ici sont bien celles habituellement rencontrées dans le myxœdème prétibiale. » (Professeur agrégé ABELANET.)

Par ailleurs, au niveau des mains, la peau est rouge, sèche, légèrement infiltrée ; l'hippocratisme digital est net.

On note *l'absence de moignon thyroïdien.*

Enfin le pouls est régulier à 72, la T.A. est à 11-7.

On ne perçoit pas de tremblement au niveau des extrémités.

Les premiers examens complémentaires sont pratiqués à peine une semaine après l'arrêt de la thyroxine :

— Le cholestérol total est à 2,80 g/litre.

— Le réflexe achilléen à 370 ms.

— La fixation d'I^{131} est à :
  — 2 % à la sixième heure ;
  — 1 % à la vingt-quatrième heure, tandis que

— L'I^{127} total est à 4 φg et l'iode hormonal à 3 φg.

— La scintigraphie est impraticable.

— *Le dosage du L A T S dans le sang,* prélevé le 28 juin, est *positif :*
  — 186,5 % à la deuxième heure ;
  — 387,9 % à la neuvième heure ;
  donc R R légèrement supérieur à 2.

— La *recherche du L A T S dans un extrait de fragment du myxœdème prétibial* prélevé le même jour est *négative,* tandis que celle effectuée sur un *extrait de ganglion inguinal* est nettement *positive :*
  — 115 à la deuxième heure ;
  — 189,8 à la neuvième heure ;
  donc R R : 1,7.

— La *T S H sérique* est à 10 mU/100 ml.

Dix jours après son hospitalisation (le 30 juin 1966), on commence un traitement au *cortancyl :* 60 mg par jour par voie orale, et, une semaine plus tard, on y ajoute un traitement local du myxœdème prétibial par de la crème de Synalar (acétonide de fluocinolone).

Après vingt jours de traitement au cortancyl :

— L'exophtalmie est pratiquement inchangée :
  — 23 mm à droite ;
  — 22 mm à gauche.

— Le myxœdème prétibial est amélioré.

— Le cholestérol total est légèrement augmenté (2,95 g/l), alors que

— Le réflexe achilléen est un peu plus rapide : 320 ms.

— La fixation d'I^{131} est inchangée :
  — 2,5 % à la sixième heure ;
  — 1,5 % à la vingt-quatrième heure.

— L'I^{127} total est à 1,1 μg ; hormonal à 0,3 μg.

— Le *dosage du L A T S plasmatique* est toujours *positif,* à peine moins important que celui effectué avant cortancyl :
  — 174,6 % à la deuxième heure ;
  — 374,7 % à la neuvième heure ;
  donc R R : 2,1.

A partir du 20 juillet, la malade reçoit dix jours 1/2 mg *de thyroxine par jour,* tandis que le cortancyl est diminué à 60 mg tous les deux jours, puis arrêté.

Sortie le 5 août 1966 avec un traitement local de Synalar, sans aucun traitement par voie générale, la malade revient un mois plus tard pour une épreuve à la T S H.

Son état est inchangé. Il persiste une exophtalmie (22,5 mm à droite, 22 mm à gauche) avec œdème palpébral réduit et rétraction de la paupière supérieure gauche.

On constate une régression assez nette de l'infiltration cutanée prétibiale :

— Le cholestérol total est à 3 g/l.

— Le réflexe achilléen s'est nettement allongé : 410 ms.

— La fixation de l'I^{131} est à :
  — 2 % à la sixième heure ;
  — 6 % à la vingt-quatrième heure ;

tandis que :

— L'I^{127} total est à 1,4 μg et l'iode hormonal à l'état de traces.

— Le *dosage du L A T S plasmatique* est toujours positif :
  — 287,8 % à la deuxième heure ;
  — 380,8 % à la neuvième heure ;
  donc R R : 1,3.

— La *T.S.H. sérique*, comme le montre la radioactivité à la deuxième heure, est nettement augmentée par rapport au premier dosage : 35,2 mU/100 ml.

— L'épreuve de la T S H est restée sans réponse. En effet, après quatorze jours de T S H (une injection intra-musculaire de 100 U/), la courbe de fixation d'iode n'a pas été modifiée :
  — 2,5 % à la sixième heure ;
  — 2,5 % à la vingt-quatrième heure ;
  tandis que l'I^{127} total était à 1 μg et l'iode hormonal toujours à l'état de traces.

Des prélèvements sanguins ont été faits avant et après épreuve à la T S H pour dosage du L A T S. Les résultats ne sont pas encore connus.

La malade a quitté le Service avec un traitement d'extrait thyroïdien.

En résumé :

Il s'agit d'une maladie de Basedow avec goitre, exophtalmie et signes de thyréotoxicose traitée en 1962 par :

a) Thyroïdectomie subtotale bilatérale avec traitement substitutif de thyroxine depuis.

Deux ans après cette intervention, est apparu un myxœdème prétibial pour lequel elle est adressée dans le Service du Professeur Bricaire. Là, une exploration hormonale est entreprise, tant statique que dynamique, avec en particulier recherche de L A T S dans le sang où elle est positive, dans un extrait de ganglion inguinal où elle est positive, et dans un extrait de myxœdème prétibial où elle est négative.

b) La scintigraphie, une semaine après l'arrêt de la thyroxine, est impraticable.

c) Un traitement de cortancyl (60 mg/jour pendant un mois) associé à un traitement local du myxœdème prétibial par de la crème de Synalar procure :
  — une amélioration nette du myxœdème prétibial ;
  — aucune modification de l'exophtalmie ni du taux du L A T S plasmatique.

Après une épreuve à la T S H négative, la malade quitte le Service avec un traitement de thyroxine.

Voir *Tableau II*, page suivante.

TABLEAU II : *Madame N... Jeanne*

DATES	29/6	9/7	12/7	19/7	30/7	5/9	21/9	
CORTANCYL 60 mg/j	▨	▨	▨	▨	▨			
SYNALAR CREME				▨	▨	▨		
THYROXINE 1/2 mg/j.				▨	▨			
T.S.H. (Epreuve 100 U/j)						▨	▨	
goitre	absent							
SCINTIGRAPHIE	impraticable			23		22,5		
EXOPHTALMIE OD	24							
OG	23			22		22		
OEDEME PALPEBRAL	++					+		
RETRACTION PAUPIERE SUP.	D & G					D & G		
F.O.	N							
MYXOEDEME PRETIBIAL	important					M.P.AMELIORE		
POULS	72					80		
Réflexes achiléens	370 ms	400 ms		320 ms		410 ms	400 ms	
Cholestérol total	2 g 80/l.			2 g 95/l.		3 g/l	2,9 g/l	
I 127 total	4 µ g			1,1 µ g		1,4 µg	1 µg	
hormonal	3 µ g			0,3 µ g		traces	traces	
I 131 6è h.	2 %			2,5 %		2 %	2,5 %	
24è h.	1 %			1,5 %		2 %	2,5 %	
RECHERCHE L A T S								
- dans biopsie de M.P.	▲L A T S (-)							
biopsie ganglion.	▲L A T S (+)							
sang	▲L A T S (+)			▲L A T S (+)		▲L A T S (+)	▲L A T S résultats non reçus	

Madame G... Victoria, cinquante-sept ans, est hospitalisée dans le Service du Professeur BRICAIRE, le 13 mai 1966, pour :

— Myxœdème prétibial
— Goitre
— Et exophtalmie

Histoire de la maladie :

A dix ans, à l'apparition des premières règles, on avait découvert un goitre simple ayant régressé par un traitement iodé.

En 1956, à quarante-sept ans, deux ans avant la ménopause, et sans facteur psychoaffectif déclenchant, étaient apparus un goitre avec quelques signes d'hyperthyroïdie : amaigrissement malgré un appétit conservé, polydipsie, thermophobie, tachycardie et léger tremblement. La malade fut mise à 6 comprimés de Basdène par jour (benzyl 6, thio 2, uracile). Au bout d'un mois de ce traitement, était apparue en quelques jours une importante exophtalmie. Le traitement a été continué trois mois, puis arrêté devant l'amélioration de l'état de la malade.

Un an après l'arrêt du Basdène (septembre 1957), un myxœdème prétibial s'est constitué très rapidement, en une semaine environ.

En 1961 et en 1964, la malade a fait deux poussées d'hyperthyroïdie traitées avec succès par le Basdène (benzyl - thio - uracile). Enfin, une dernière poussée d'hyperthyroïdie survenue en février 1966 a été traitée par la Basdène jusqu'en avril et par le Frénantol composé (méthylthiouracile) du 25 avril au 15 mai, à raison de 6 comprimés par jour.

Dans les antécédents, on note :

— Deux grossesses normales, deux filles dont l'une est porteuse d'un goitre.
A son entrée dans le Service du Professeur BRICAIRE, la malade ne se plaint d'aucun trouble fonctionnel, son état général est bon. Il existe :

— *Une exophtalmie importante,* se mesure à l'exophtalmomètre de Hertel la précise à 24 mm à droite et 23 mm à gauche, avec un œdème discret des paupières et une rétraction de la paupière supérieure droite. Le fond d'œil est normal, mais il existe un scotome central au champ visuel.

— *Un goitre* volumineux, diffus, vasculaire avec souffle et thrill systolique.

— *Un myxœdème prétibial* bilatéral et grossièrement symétrique, commençant au tiers inférieur des jambes, descendant sur presque tout le dos du pied. C'est un œdème brun, indolore, ne prenant pas le godet, un peu cartonné, irrégulier, présentant des petites élevures et des bourrelets.

L'histologie de fragments de myxœdème prétibial prélevés par biopsie montre : « Trois fragments ont été examinés : deux d'entre eux concernaient le myxœdème prétibial lui-même. L'autre intéressait une région cutanée témoin.

« Dans les régions myxœdémateuses, l'aspect histologique est très caractéristique. En superficie siège un épiderme légèrement hyperkératosique. Par contre, il n'existe aucune parakératose. Le derme superficiel, épaissi, apparaît lâche et œdémateux sur les coupes colorées suivant la méthode standard. Les fibres sont

disociées par la substance très faiblement éosinophile à l'hématéine-éosine, mais prenant la coloration bleue, après coloration par le bleu Alcian. Par contre, le P.A.S. reste négatif. Il faut noter que cette substance prédomine dans le derme superficiel, mais vient aussi dissocier les fibres du derme moyen. Les crêtes interpapillaires sont étirées, amincies et effilées, tandis que les papilles dermiques prennent un aspect en dôme du fait de l'accumulation de cette substance dans le derme superficiel. Cette accumulation dans les couches superficielles et moyennes de substance muco-polysaccharidique acide, jointe à l'absence de modifications vasculaires, permet de porter le diagnostic de myxœdème prétibial.

« Il faut noter qu'après coloration au bleu de toluidine le nombre des mastocytes ne s'est pas révélé anormal.

« *Conclusion :* myxœdème prétibial. Etude histochimique en cours. » (Professeur agrégé ABELANET.)

Par contre, il n'existe *pas de signes de thyréotoxicose ;*

— pas de tremblement ;
— les mains sont froides et sèches avec hippocratisme digital ;
— le pouls est régulier à 80, la T.A. est à 19-7. L'auscultation cardiaque révèle un souffle systolique prédominant au foyer aortique.

Des examens complémentaires sont pratiqués le 25 mai 1966, soit dix jours après l'arrêt du métylthiouracile :

— Le cholestérol total est à 3 g/litre.

— Le réflexe achilléen à 290 ms.

— La fixation d'iode 131 est à :
  — 50 % à la sixième heure ;
  — 46 % à la vingt-quatrième heure, tandis que :

— L'I^{127} total est à 2,4 μg et l'iode hormonal à 0,5 μg.

— La scintigraphie montre une importante augmentation du corps thyroïde, sans anomalies visibles de fixation.

Une semaine plus tard, sans que la malade ait eu de nouveau traitement, on refait des examens (soit dix-sept jours après l'arrêt du méthylthiouracil) :

— Le réflexe achilléen est à 330 ms.

— L'I^{127} total est à 3,5 μg et l'iode hormonal à 2,5 μg.

— Le *dosage du L A T S dans le sang est positif :*
  — 179 % à la première heure ;
  — 336 % à la neuvième heure ;
  donc R R : 1,8.

Le 29 juin 1966, on commence une *épreuve de freinage au Cynomel* (150 μg par jour pendant vingt jours). L'épreuve est négative, tandis que s'installent conjointement des signes de thyréotoxicose. En effet, à la fin de cette épreuve :

— L'exophtalmie est à peine diminuée à droite (23 mm au lieu de 24 mm à l'arrivée). Il persiste toujours un œdème palpébral et une rétraction de la paupière supérieure droite.

— Le pouls est accéléré : 100 au lieu de 80 avant l'épreuve.

— Le cholestérol total est très diminué : 1,4 g/l au lieu de 3 g/l.

— Le réflexe achilléen est plus rapide : 230 ms.

— L'I^{127} total : 11,5 μg et l'I^{127} hormonal : 10 μg sont nettement augmentés. tandis que :

— La courbe de fixation d'I^{131} est peu modifiée :
  — 40 % à la sixième heure ;
  — 40 % à la quatorzième heure.

— *Le L A T S plasmatique* est augmenté par rapport au premier dosage :
  — 221,2 % à la deuxième heure ;
  — 409,8 % à la neuvième heure ;
  donc R R : 1,9.

— *L'activité L A T S dans un extrait de ganglion inguinal est faiblement positive :*
  — 113 à la première heure ;
  — 130 à la neuvième heure ;
  donc R R : 1,1.

Le 29 juin 1966, la malade est mise à un traitement de :

— *Cortisone :* 60 mg/jour par voie orale associée à des applications de :

— *Crème de Synalar* (acétonide de Fluocinolone) sur le myxœdème prétibial.

Après deux semaines de corticoïdes :

— Le goitre est inchangé : le périmètre cervical à son niveau reste à 36 cm.

— L'exophtalmie a diminué des deux côtés : 21 mm à droite et à gauche. Mais l'œdème palpébral persiste, ainsi que la rétraction de la paupière supérieure droite.

— Le myxœdème prétibial a nettement régressé.

— Le cholestérol total et le réflexe achilléen sont inchangés, mais :

— L'I^{127} total : 18 μg et hormonal : 13 μg sont très augmentés, ainsi que :

— La fixation d'I^{131} qui passe à :
  — 75 % à la sixième heure ;
  — 72 % à la quatorzième heure.

— *Le L A T S plasmatique* est légèrement augmenté :
  — 193,7 % à la première heure ;
  — 465,6 % à la neuvième heure ;
  R R : 2,4.

La malade quitte alors le Service avec un traitement de :

— Cortisone : 60 mg tous les deux jours.

— Ismeline (guanethidine) : 3 comprimés par jour.

— Crème de Synalar (acétonide de fluocinolone) en application quotidienne sur le myxœdème prétibial.

Elle revient six semaines plus tard dans un état satisfaisant. Son poids est resté stationnaire, elle est calme, dort bien, n'a ni palpitations, ni tremblements, ni polydipsie, ni troubles digestifs. Son pouls est à 90, sa T.A. à 18-7.

— Le goitre est légèrement plus volumineux (39 cm de tour de cou à son niveau).

— L'exophtalmie est toujours importante ; mesurée, on la trouve à 24 mm des deux côtés, avec un discret œdème palpébral.

— Le myxœdème prétibial est très amélioré.

Le 6 septembre 1966 (après huit semaines de traitement par la cortisone) :

— Le cholestérol total est augmenté, passant de 1,30 à 3,30 g/l.

— Le réflexe achilléen s'est normalisé. Il est à 270 ms au lieu de 230 ms.

— L'I^{127} total : 3,5 μg, et hormonal : 3 μg sont nettement abaissés par rapport aux résultats avant corticothérapie.

— La courbe de fixation d'I^{131} :
  — 72 % à la sixième heure ;
  — 75 % à la quatorzième heure ;

reste inchangée par rapport à la fixation faite au milieu du traitement, mais elle est bien supérieure à celle faite avant corticothérapie.

— *Enfin, le L A T S plasmatique a presque disparu :*
  — 100,7 % à la deuxième heure ;
  — 125,2 % à la neuvième heure ;
  R A : 1,2.

La cortisone est arrêtée le 1er septembre 1966 et, une semaine plus tard, on commence une *épreuve de stimulation* à la T S H (une injection intra-musculaire par jour de 100 U de T S H pendant quinze jours).

Conjointement, on observe :

— Un cholestérol très diminué.

— Un réflexe achilléen très raccourci : 230 ms.

— L'I^{127} total : 10,2 μg, hormonal : 8,8 μg sont sensiblement augmentés, ainsi que la fixation d'I^{131} qui est de :
  — 86 % à la sixième heure ;
  — 71 % à la vingt-quatrième heure.

— Le résultat du dosage du L A T S dans un prélèvement de sang fait alors n'est pas encore connu.

Un mois après l'arrêt des corticoïdes, la malade ne prenant plus que 3 comprimés par jour d'Isméline (guanéthidine), il apparaît cliniquement une petite note d'hyperthyroïdie et :

— Le réflexogramme est à 230 ms.

— L'I^{127} total : 8,3 μg ; hormonal : 8 μg.

— La fixation d'I^{131} est à :
  — 71 % à la sixième heure ;
  — 66 % à la vingt-quatrième heure.

Après prélèvement sanguin pour dosage du L A T S (dont le résultat n'est pas encore connu), la malade est remise à la Δ-cortisone.

En résumé :

Il s'agit d'une femme de cinquante-sept ans chez laquelle sont apparus dix ans plus tôt :

— un goitre avec des signes d'hyperthyroïdie. Elle a été traitée depuis de façon discontinue et avec succès par le basdène, puis le méthylthiouracile. Par la suite, sont apparus successivement :

— une exophtalmie ;

— et un myxœdème prétibial.

A son hospitalisation dans le Service du Professeur Bricaire, en 1966, on note des signes oculaires nets dont une exophtalmie œdémateuse importante, un goitre volumineux sans anomalies visibles de la fixation à la scintigraphie. Il n'existe alors aucun signe clinique ni biologique de thyréotoxicose. La recherche de L A T S est positive dans le sang, alors qu'elle est négative dans un extrait de ganglion inguinal.

Une épreuve de freinage au Cynomel (T_3) est négative, tandis que s'installe conjointement des signes de thyréotoxicose.

Un traitement à la Δ-cortisone par voie orale pendant huit semaines, associé à un traitement local du myxœdème prétibial par crème de Synalar, a amené :

— une nette amélioration du myxœdème prétibial ;

— aucune modification de l'exophtalmie (ou une légère mais transitoire diminution de l'exophtalmie) ;

— la disparition du L A T S plasmatique. La malade est remise aux corticoïdes et on envisage chez elle une thyroïdectomie.

Voir *Tableau III,* page suivante.

Tableau III : *Madame G... Victoria*

DATES	15/5	25/5	9/6	29/6	12/7	6/9	20/9
METHYLTHIOURACIL	▨						
CORTISONE				60 mg/j	60 mg/2 j		
CYNOMEL (T3)			150 µg/j				
T S H						100 U/j	
CORTICOIDES LOCAUX				▨	▨	▨	
ISMELINE 3c/jour					▨	▨	▨
GOÎTRE					36 cm	39 cm	
EXOPHTALMIE D		24		23	21	24	24
G		23		23	21	24	23
OEDEME PALPEBRAL		+		+	+		
RETRACTION PALPEBRALE		+		+	+		
REFLEXE ACHILEEN ms		290		230	230	270	230
CHOLESTEROL TOTAL g/l		3		1,45	1,30	3,30	1,30
I 127 total g		2,4		11,5	18	3,5	10,2
hormonal g		0,5		10	13	3	8,8
FIXATION D'I 131 6è h.		50 %		40 %	75 %	72 %	86 %
24è h.		46 %		40 %	75 %	75 %	71 %
L A T S plasmatique			179%-2°h. 336%-9°h.	221,2%-2°h. 409,8%-9°h.	193,2% 465,6%	100,7 125,2	
- dans fragment M.P.			(-)				
- dans biopsie ganglionnaire			113%-2°h. 130%-9°h.				

COMMENTAIRES DES OBSERVATIONS

Nos observations tirent leur intérêt des études biologiques auxquelles elles ont donné lieu, et, en particulier, aux dosages de L A T S faits par le Docteur HENNEN *.

Il s'agit de deux cas de myxœdème prétibial typiques avec exophtalmie œdémateuse chez des femmes ayant eu une maladie de Basedow traitée dans un cas par thyroïdectomie subtotale, dans l'autre cas par antithyroïdiens de synthèse. Dans les deux cas, le myxœdème prétibial est apparu après traitement.

Les dosages de L A T S plasmatiques ont été positifs dans les deux cas, et ceci ne vient que confirmer l'avis de la majorité des auteurs qui considèrent la coexistence du myxœdème prétibial et du L A T S dans la circulation comme évidente. Des recherches de L A T S ont été faites dans des fragments de myxœdème prétibial prélevés par biopsie chez nos deux malades. Un seul résultat est actuellement connu, celui de Madame N... où la recherche a été négative.

(*) *La méthode de dosage du L A T S* du Docteur HENNEN (Liège, Belgique) est calquée sur celle de MCKENZIE (1958) avec quelques petites modifications.

Les animaux utilisés pour le test sont des souris femelles, albinos suisses R3A. Elles sont soumises pendant sept jours à un régime pauvre en iode. Le huitième jour, elles reçoivent :

— une injection intra-péritonéale de 8 μc d'I^{131} dans 0,25 ml d'une solution 0,15 M de ClNa suivie de

— une injection sous-cutanée au niveau du cou de 20 μg de thyroxine.

Quarante-huit heures plus tard, les tests sont pratiqués ainsi sous légère anesthésie à l'éther.

On prélève dans le sinus orbital 0,05 à 0,1 ml de sang avec une pipette calibrée.

Les injections de 0,25 à 0,50 ml de sérum à tester sont faites dans la veine de la queue. Les souris sont alors mises dans des cages séparées et on leur fait un prélèvement de sang deux heures plus tard pour le dosage de la T S H, et neuf heures plus tard pour le dosage du L A T S.

Le sang est mis dans des flacons plastiques contenant deux gouttes d'héparine et ensuite dilué avec 3 ml d'eau distillée.

La radioactivité est mesurée par un compteur à scintillation automatique. Les résultats sont exprimés en % de la radioactivité du sang initial.

Cette méthode de dosage n'est pas encore publiée.

Nous rejoignons ainsi la plupart des auteurs qui n'ont jamais trouvé de L A T S dans les extraits de myxœdème prétibial, à l'exception de PIMSTONE.

Nous avons aussi recherché le L A T S dans les extraits de ganglions prélevés chez nos deux malades. Dans un cas, le dosage a été nettement positif ; dans l'autre, il a été faiblement positif. Ces résultats ne peuvent pas être pris en considération pour soutenir l'hypothèse de MCKENZIE et GORDON, selon laquelle le L A T S serait d'origine lymphoïde.

Cependant des recherches de L A T S dans les milieux de culture ganglionnaire de nos deux malades sont actuellement en cours et pourraient, s'ils étaient positifs, venir donner plus de valeur à cette idée.

Les dosages dynamiques du L A T S nous ont permis de vérifier pour notre propre compte la notion maintenant bien admise que le L A T S n'est pas freinable par la thyroxine.

Chez Madame N..., les premiers dosages de L A T S et de T S H effectués peu de temps après l'arrêt du traitement à la thyroxine ont montré un L A T S plasmatique fortement positif et un taux de T S H sérique à 10 mU/100 ml. L'arrêt de la thyroxine a amené une élévation significative de la radioactivité à la deuxième heure, élévation due très vraisemblablement à l'augmentation de la T S H sérique qui est passée de 10 à 32 mU/100 ml.

Ainsi l'arrêt de la thyroxine a amené l'élévation du taux de T S H plasmatique, alors que le L A T S plasmatique est resté inchangé. Ceci est bien en accord avec ce qui a déjà été dit par FOLDES, ARNAUD. Le mécanisme de la sécrétion hypophysaire de T S H est sous le contrôle du feedback lié à la concentration de thyroxine dans le sang, alors que la production de L A T S ne l'est pas.

Dans le cas de Madame G..., le dosage de la T S H n'a pas été fait, mais celui du L A T S fait après épreuve à la thyroxine a montré une augmentation de ce taux par rapport à celui fait avant épreuve.

Enfin nous pouvons noter un succès de la corticothérapie :

a) Clinique dans les deux cas où le myxœdème prétibial a nettement régressé (cependant l'exophtalmie n'a pas été modifiée).

b) Mais biologiquement dissocié puisque, chez Madame N..., le L A T S n'a pas été modifié par un traitement de un mois de cortancyl, contrairement à Madame G... où un traitement de Δ-cortisone pendant huit semaines a amené la disparition du L A T S plasmatique.

Enfin notons que, dans ce dernier cas, au cours de l'épreuve à la thyroxine s'étaient installés des signes de thyréotoxicose (diminution du cholestérol total et raccourcissement du réflexe achilléen,

augmentation de l'I^{127} total et hormonal alors que la fixation d'I^{131} était peu modifiée). Le traitement par les corticoïdes a amené ici une amélioration incontestable des tests biologiques : normalisation du réflexe achilléen, chute de l'iodémie hormonale, tandis que la fixation d'I^{131} devenait bien supérieure à celle avant corticothérapie. Ce dernier cas pourrait bien venir renforcer les conceptions de WERNER qui avait obtenu des améliorations tant cliniques que biologiques de la maladie de Basedow avec les seuls corticoïdes. Cependant, l'échec du traitement chez Madame N..., et en particulier la persistance de L A T S. ne peut que nous inciter à la prudence dans nos conclusions.

CONCLUSIONS

Il est admis actuellement que la sécrétion exagérée de T S H n'est pas la cause de la maladie de Basedow. On a mis en évidence dans le sérum de basedowiens une substance thyréostimulante différente de la T S H, le L A T S.

La nature du L A T S n'est pas encore précisée. Elle a été identifiée à une 7 S γ-globuline et serait, peut-être, un anticorps dont l'antigène pourrait être localisé dans les microsomes thyroïdiens.

Cette substance n'est pas d'origine hypophysaire, mais son origine est loin d'être déterminée : tissu lymphoïde ou glande thyroïde ? Il semble assez probable que la présence de cellules thyroïdiennes soit nécessaire à sa production ou à son activation.

Son rôle enfin est encore controversé : cause de la maladie de Basedow ou conséquence d'une atteinte thyroïdienne ?

Nos deux observations, bien qu'elles ne permettent de tirer aucune conclusion précise, apportent une contribution à l'étude du L A T S. Nos recherches confirment dans leur ensemble les données rencontrées chez certains auteurs, en particulier :

1° La coexistence du myxœdème prétibial et du L A T S dans la circulation, alors que les recherches du L A T S dans des fragments de myxœdème prétibial prélevés par biopsie restent négatives.

2° Le mécanisme de la sécrétion hypophysaire de T S H sous le contrôle du feed back lié à la concentration de thyroxine dans le sang, alors que la production du L A T S ne l'est pas.

3° L'intérêt de la corticothérapie qui agit non seulement localement, mais également sur les signes de thyréotoxicose par le truchement, peut-être, d'une diminution de l'hormonémie, comme le confirme le cas d'une de nos malades.

Vu, le Doyen :
BROUET

Vu, le Président de Thèse :
BRICAIRE

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1. Adams (D.D.). — *British Medical Journal,* avril 1965.
2. Adams (D.D.) et Sharard (A.). — Endocrinology Research Department of the New Zealand Medical Research, septembre 1964.
3. Adams (D.D.) et Kennedy. — *J. Cl. Endocr.,* 1965, 25 : 571.
4. McKenzie (J.M.). — *Journ. Clin. Endocr.,* 1960, 20 : 380.
5. McKenzie (J.M.) and Williamson. — *J. Clin. Endocr.,* 1966, 26 : 518.
6. McKenzie (J.M.). — *J. Clin. Endocr.,* 1964, 24 : 660.
7. McKenzie (J.M.). — *J. Bioch. Chem.,* 1962, 237 : 3571.
8. McKenzie (J.M.) and Gordon. — *Congrès de Rome,* 1965.
9. Kriss (Joseph), Pleshakov (Vladimir) and Chien (J.R.). — *J. Clin. Endocr.,* 1964, 24 : 1005.
10. Kriss, Pleshakow, Rosenblum, Chien. — *Congrès de Rome,* 1965.
11. Kiyoshi, Miyai and Werner (Sidney G.). — *J. Clin. Endocr.,* 1966, 26 : 504.
12. Pimstone, Hoffenberg (R.) and Black (E.). — *J. Clin. Endocr.,* 1964, 24 : 976.
13. Donington (K.J.), Carneiro (L.), Munro (D.S.). — *Biochem. J.,* 1966, 98 : 858.
14. Donington, Carneiro, Munro. — *J. Endocr.,* 1966, 34 : 133-134.
15. Donington, Carneiro, Munro. — *Congrès de Rome,* 1965.
16. Pinchera (Aldo), Pinchera (Maria), Stanbury (J.B.). — *J. Clin. Endocr.,* 1965, 25 : 189.
17. Gildon, Beall (N.) and Solomon (D.H.). — *Journal of Clinical Investigation,* avril 1966.
18. Snyder (Norton J.), Green (Donald E.) and Solomon (D.H.). — *J. Clin. Endoc.,* 1964, 24 : 1129.
19. Horster (Frantz A.) et Klein (Erich). — *5th Acta Endocrinologia Congres,* 1965.

20. Arnaud (Claude D.), Kuenbulher (Hans A.), Seiling (Virginia L.), Wighthman (Bruce K.), Engbring (Norman H.). — *Journal of Clinical Investigation,* 1964, vol. 44, n° 8.

21. Catz (B.), Peizik (S.L.). — *Congrès de Rome,* 1965.

22. Bauer (Frantz K.) et Catz (Boris). — *Acta Endocrinologia,* 1966, 51, 15 : 22.

23. Foldes, Krasznai, Alfalahi, Piroska. — *Congrès de Rome,* 1965.

24. Werner (Sidney C.), Freind (Carl R.) and Aida (Mitsmyasu.). — *The New England Journal of Medicine,* 19 janvier 1967, vol. 276, n° 3.

25. Leprat (J.). — Les myxœdèmes localisés. (*Revue du Praticien,* 11 novembre 1957, t. VII, n° 29.)

26. Chremos (Athanasices N.). — *Am. J. Med.,* juin 1965, 38 : 954-961.

27. Bernard (P.M.), Fenasse (R.), Michot (J.L.A.) et Pèthe (Mlle C.). — *Marseille Médical,* 1966, n° 7-8, séance du 3 mai 1966.

28. Adams (D.D.). — *Lancet,* 1964, 2 : 497.

29. Werner, Platman. — *Lancet,* 1965, II : 751-756.

30. McKenzie (J.M.). — *Endocrinology,* 1958, 63 : 372.

31. Adams (D.D.), Kennedy (Th.), Purves (S.N.E.). — *Endocrinology,* 1962, 70 : 802.

32. Mosier (H.D.). — *J. Clin. Endocr.,* 1965, 25 : 1005.

33. Noguchi (A.), Kuriharah, Sates, Watanabe. — *Folia Endocr. Jap.,* 1962, 38 : 511.

34. Noguchi (A.) et coll. — *Folia Endocr. Jap.,* 1964, 40 : 5.

35. Catz (B.), Peizik, Lee (N.). — *Amer. Thyroid Association Meeting,* Chicago, 9 mai 1963.

36. Gilbert-Dreyfus, Racadot (J.), Sabaoun (J.), Delzant (G.), Peillon (F.). — *Sem. Hôp. Paris,* 1966, 42 : 479.

37. McKenzie (J.M.). — Neonatal graves disease. (*J. Clin. Endocr.,* 1964, 24 : 660.)

38. Simonin (R.). — Conceptions actuelles sur la pathogénie de la maladie de Basedow. (*Gaz. Méd. France,* 1966, 73 : 1991.)

39. McKenzie (J.M.). — *J. Clin. Endocr.,* 1961, 21 : 635.

40. Elkalir (D.J.). — A method for the quantitative estimation of the L A T S. (*J. Physiol.,* G.B., 1966, 182, n° 1, 51P-52P.)

41. Decoulx (Marc). — Dosage biologique des facteurs thyréotropes sériques. (1965-1966.)

42. McKenzie (J.M.). — *J. Clin. Endocr.,* 1961, 21 : 635.

TABLE DES MATIÈRES

Historique 14

Technique de recherche du LATS selon McKenzie (1958) 16

Identité du LATS 18

— *Différence entre TSH et LATS* 18

Nature du LATS 20

Origine du LATS 26

Rôle du LATS 31

— *L'exophtalmie* 35

— *Le myxœdème prétibial* 36

LATS et traitement par les corticoïdes 38

Observations 40

Commentaires des observations 51

Conclusions 55

Bibliographie 57

Imprimerie R. Foulon & Cie, 29, rue Deparcieux, Paris XIV[e]